

**Piotr Milkiewicz**Samodzielną Pracownia Hepatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Oddział Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin

Zespół Budd-Chiari

— aspekty kliniczne i leczenie

Clinical aspects and treatment of Budd-Chiari syndrome

STRESZCZENIE

Zespół Budd-Chiari jest rzadkim schorzeniem, które definiuje się jako zaburzenie odpływu krwi żyłnej z wątroby na odcinku od najdrobniejszych żył wątrobowych aż do połączenia żyły głównej dolnej z prawym przedsionkiem. Klinicznie zespół może manifestować się szerokim spektrum objawów, począwszy od postaci bezobjawowej, aż do piorunującej niewydolności wątroby. Kluczową rolę w diagnostyce odgrywają badania obrazowe. W leczeniu stosuje się obecnie tak zwaną strategię progresywną,

która obejmuje kolejne etapy: leczenie przeciwkrzepliwie, angioplastykę/proteżowanie żył wątrobowych, wytworzenie przeszzyjnej wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej i transplantację wątroby. Zastosowanie owej strategii znacznie poprawiło rokowanie u pacjentów z tym zespołem. Celem artykułu jest przybliżenie zagadnień związanych z kliniką, diagnostyką i leczeniem zespołu Budd-Chiari.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 142–147**Słowa kluczowe:** zakrzepica żył wątrobowych, zespół Budd-Chiari, wątroba

ABSTRACT

Budd-Chiari syndrome is a rare condition which can be defined as hepatic venous outflow obstruction occurring at any level between the small hepatic veins and junction of the inferior vena cava and the right atrium. Clinically it may manifest itself with the spectrum of symptoms; patients may remain asymptomatic for many years or may present with symptoms of fulminant hepatic failure. Imaging techniques play a crucial role in the diagnosis of

this syndrome. Progressive strategy of the treatment has been recently introduced. It includes: anticoagulation, angioplasty/stenting of hepatic veins, transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver transplantation. Such approach has significantly improved the outcome in these patients. This review focuses on clinical aspects i.e. symptoms, diagnosis and treatment of Budd-Chiari syndrome.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 142–147**Key words:** hepatic vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome, liver

WSTĘP I DEFINICJA

W 1840 roku George Budd, brytyjski internista, profesor szpitala *Kings College* w Londynie dokonał pierwszego klinicznego opisu zakrzepicy żył wątrobowych. Prawie 60 lat później, w 1899 roku, pracujący w Pradze austriacki patolog Hans von Chiari jako pierwszy scharakteryzował histopatologiczne cechy tego schorzenia.

W przeszłości podejmowano wiele prób zmiany historycznej nazwy „zespół Budd-Chiari”, tym niemniej wytrzymała ona próbę czasu i obecnie jej stosowanie jest nie tylko rekomendowane przez grupy ekspertów, ale również powszechnie akceptowane przez lekarzy [1].

Zespół Budd-Chiari jest rzadkim schorzeniem i niestety brakuje dokładnych danych dotyczących jego występowania w Europie [2].

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz
Samodzielną Pracownia
Hepatologii PUM
Al. Powstańców Wlkp. 72
70–111 Szczecin
tel.: 91 466 14 90
faks: 91 466 14 92
e-mail: milkiewp@ams.edu.pl

Zespół ten definiuje się jako zaburzenie przepływu krwi, które może wystąpić na każdym etapie odpływu krwi żyłnej z wątroby, począwszy od najdrobniejszych żył wątrobowych aż do miejsca, w którym krew dociera do połączenia żyły głównej dolnej z prawym przedsionkiem [1]. Przy takiej definicji stany, w których utrudniony odpływ krwi z wątroby wiąże się z upośledzoną czynnością serca jako pompy czy zespołem niedrożności zatokowej (*sinusoidal obstruction syndrome*), nie spełniają kryterium rozpoznania zespołu Budd-Chiari [1].

PODZIAŁY ANATOMICZNE I KLINICZNE

Zespół Budd-Chiari określa się jako **pierwotny**, gdy zaburzenia przepływu są spowodowane procesem toczącym się wewnątrz naczyń (zakrzep, zapalenie) i **wtórny**, gdy upośledzony odpływ wynika z ucisku naczyń przez sąsiadujące struktury [3]. Do przyczyn wtórnych można zaliczyć na przykład guzy nowotworowe (rak wątroby, nerki, nadnercza, śluzak prawego przedsionka), ropień, torbiel prostą wątroby, torbiel bąblowcową, zespół wielotorbielowatych nerek z obecnością torbieli w wątrobie.

Istnieją pewne zależności geograficzne dotyczące lokalizacji zakrzepicy w zespole Budd-Chiari. Na przykład w krajach Dalekiego Wschodu częściej obserwuje się zakrzepicę żyły głównej dolnej, z łagodniejszym przebiegiem klinicznym, ale za to z większym ryzykiem raka wątroby [4]. Najczęstsze przyczyny zespołu Budd-Chiari wymieniono w tabeli 1. Pozostaje zagadką, dlaczego u pacjentów, u których występuje uogólniona tendencja prokoagulacyjna, proces ten selektywnie dotyczy żył wątrobowych lub żyły głównej dolnej. Ewidentną rolę predestynującego czynnika lokalnego

udaje się udokumentować w zaledwie 5% przypadków [5, 6].

Klinicznie choroba może manifestować się jako:

- piorunująca niewydolność wątroby — objawy kliniczne nie odbiegają od tych, które obserwuje się w klasycznych przypadkach tego typu niewydolności, na przykład w zatruciu muchomorem sromotnikowym, paracetamolem czy piorunującej postaci choroby Wilsona;
- ostra niewydolność wątroby — objawy kliniczne prowadzą do rozwoju niewydolności narządu w ciągu kilku tygodni od początku choroby. Według wielu autorów określenia ostra i piorunująca niewydolność wątroby są synonimami;
- przewlekła niewydolność wątroby — objawy kliniczne rozwijają się w ciągu miesięcy od wystąpienia zakrzepicy. Jest to najczęstsza prezentacja kliniczna tego schorzenia.

Należy pamiętać, że mogą wystąpić dość znaczne rozbieżności pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych zespołu Budd-Chiari a rzeczywistym czasem trwania schorzenia. Na przykład u pacjentów z typowymi objawami klinicznymi ostrej zakrzepicy, w badaniu histologicznym wątroby można stwierdzić zaawansowane zwłóknienie czy nawet marskość, a zatem cechy przemawiające za wieloletnim, bezobjawowym przebiegiem choroby [7]. Podobnie u pacjentów, u których doszło do rozwoju krążenia obocznego w około 20% przypadków nie ma istotnych objawów klinicznych. Może to dotyczyć chorych, u których zakrzepica rozwijała się stopniowo, bez równoczesnego zajęcia wszystkich trzech gałęzi żył wątrobowych, co pozwala na wykształcenie się krążenia obocznego, kompensującego objawy nadciśnienia wrotnego. Zakrzepica jednej gałęzi żyły wątrobowej jest najczęściej klinicznie niema.

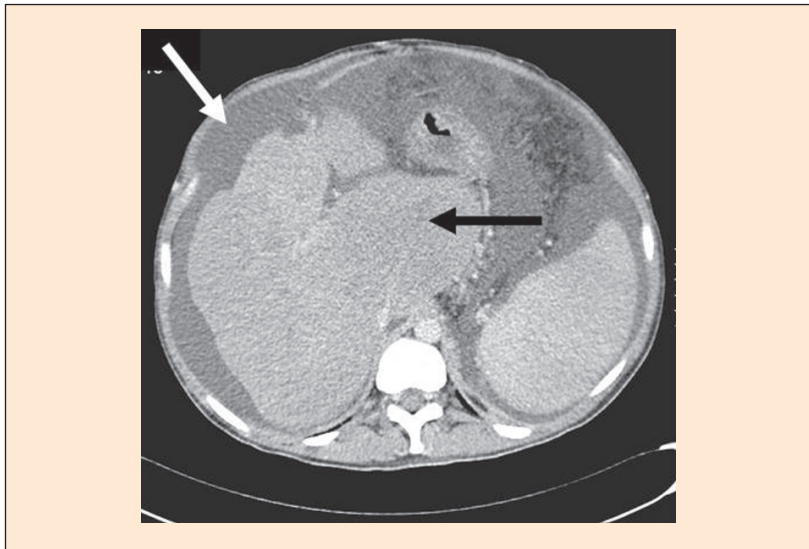
U około połowy pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby, którzy wymagają przeszczepienia tego narządu z powodu zespołu Budd-Chiari obserwuje się wtórną zakrzepicę drobnych wewnątrzwątrobowych gałęzi żyły wrotnej [9, 10]. Jest to rezultat zwolnionego przepływu krwi przez wątrobę oraz obecnej u praktycznie wszystkich pacjentów nadkrzepliwości.

OBJAWY I DIAGNOSTYKA

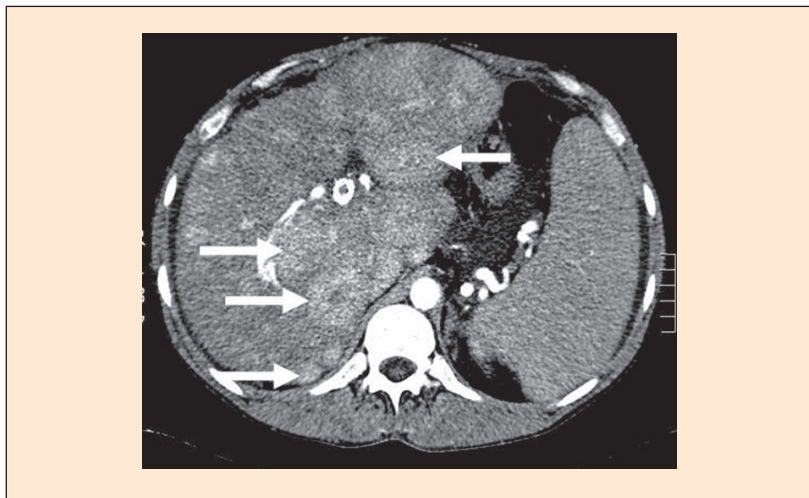
Do typowych objawów zespołu Budd-Chiari można zaliczyć bóle brzucha, gorączkę (jeżeli równocześnie doszło do rozwoju infek-

Tabela 1. Przyczyny zakrzepicy żył wątrobowych w pierwotnym zespole Budd-Chiari

Schorzenia wrodzone	Schorzenia nabyte
Mutacja V Leiden	Zespół mieloproliferacyjny (mutacja JAK 2)
Niedobór białka C	
Niedobór białka S	Zespół antyfosfolipidowy
Mutacja G20210A genu protrombiny	
Niedobór antytrombiny III	Choroba Behçeta
	Nocna napadowa hemoglobinuria



Rycina 1. Tomografia komputerowa pacjenta z zespołem Budd-Chiari. Widoczny przerost płata ogoniastego (czarna strzałka) i wodobrzusze (biała strzałka)



Rycina 2. Guzki makroregeneracyjne (białe strzałki) w zespole Budd-Chiari

cji czy zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) oraz objawy będące konsekwencją nadciśnienia wrotnego: wodobrzusze, splenomegalię, obrzęki obwodowe, krwawienie z żyłaków przełyku/żołądka oraz encefalopatię. Znaczne poszerzenie podskórnych naczyń żylnych jamy brzusznej obserwuje się u chorych z długo utrzymującą się zakrzepicą żyły głównej dolnej [2].

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych są niespecyficzne i odzwierciedlają stopień niewydolności wątroby. W przypadku gwałtownie postępującej dekompensacji czynności narządu mogą dołączyć objawy niewydolności nerek. Płyn puchlinowy

zwykle wykazuje cechy typowe dla przesięku, ale może ulec wtórnemu zakażeniu i wówczas ma cechy wysięku.

W badaniach obrazowych istotną rolę odgrywa badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z oceną przepływu w żyłach wątrobowych i układzie wrotnym. W badaniu metodą Dopplera żyły wątrobowe są zwykle poszerzone, a w ich obrębie stwierdza się brak przepływu lub przepływ odwrócony. Dodatkowo mogą występować poszerzone naczynia krążenia obocznego łączące żyły wątrobowe z żyłami międzyżebrowymi i przeponowymi. Badanie tomografii komputerowej z opcją angiograficzną i badanie rezonansu magnetycznego z kontrastem (gadolinium) pozwalają na precyzyjne uwidocznienie obecności przeszkody w świetle lub ucisku z zewnątrz na żyły wątrobowe lub żyłę główną dolną.

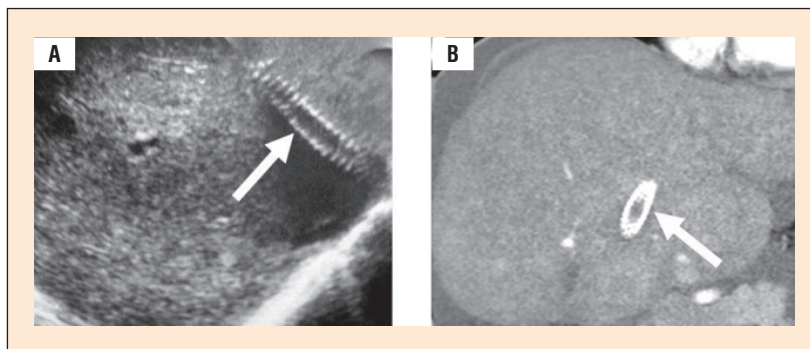
U około 75% pacjentów z zespołem Budd-Chiari obserwuje się przerost płata ogoniastego wątroby [11] (ryc. 1). U podłoża tego zjawiska leży fakt, że płat ogoniasty posiada niezależny od żył wątrobowych drenaż krwi żyłnej do żyły głównej dolnej. Zatem w przypadku upośledzonego przepływu krwi przez żyły wątrobowe, naczynia płata ogoniastego są jedynymi, przez które krew może odpłynąć z wątroby. Prowadzi to w nieunikniony sposób do kompensacyjnego przerostu tego płata. U pacjentów z zespołem Budd-Chiari we wszystkich badaniach obrazowych mogą być widoczne guzki makroregeneracyjne (ryc. 2), po podaniu środka kontrastującego wzmacniają się w fazie tętnicznej i morfologicznie mogą przypominać raka wątrobowokomórkowego, co często budzi niepokój onkologiczny. Ich etiologia różni się od pochodzenia typowych guzków regeneracyjnych w marskości wątroby. Uważa się, że powstają w rezultacie ogniskowych zaburzeń przepływu krwi pochodzącej z odgałęzień żyły wrotnej (z równoczesnym wzmożonym przepływem tętniczym) w obszarach wątroby, które wciąż posiadają dobrze zachowany odpływ żylny [9]. Różnicowanie guzków powstałe w przebiegu zespołu Budd-Chiari z rakiem wątrobowokomórkowym może być trudne. Pojawienie się pojedynczej, systematycznie powiększającej się zmiany może nasuwać podejrzenie raka, natomiast obecność licznych drobnych guzków przemawia raczej za etiologią nienowotworową [12].

W przypadku wystąpienia typowych cech zespołu Budd-Chiari w badaniach obrazowych

nie ma wskazań do biopsji wątroby. Poza tym często zaawansowane zaburzenia krzepnięcia czy obecność wodobrzusza uniemożliwiają jej wykonanie. Wskazaniem do biopsji wątroby może być rzadka sytuacja, w której zakrzepica dotyczy drobnych, niewidocznych w badaniach obrazowych odgałęzień żył wątrobowych, a wywiad i badania laboratoryjne sugerują zespół Budd-Chiari jako potencjalne podłoże dysfunkcji wątroby [1]. W badaniu histopatologicznym typowo obserwuje się poszerzenie przestrzeni zatokowych z cechami zastoiny i zwłóknienia w części centralnej zrazików. Również w drobnych naczyniach żylnych mogą być widoczne zakrzepy.

LECZENIE

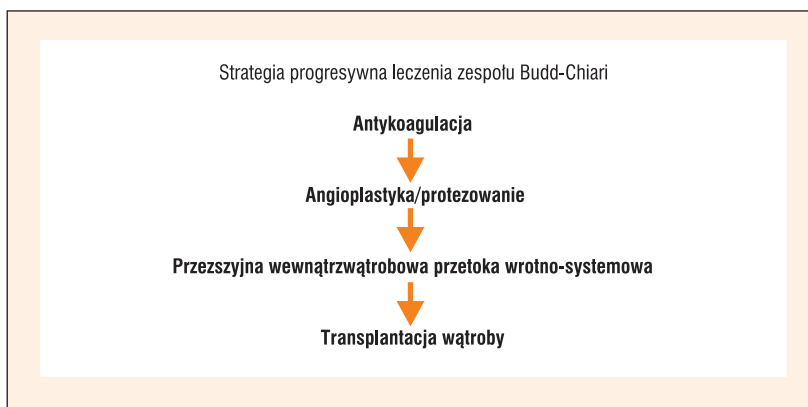
Rokowanie u nieleczonych pacjentów z zespołem Budd-Chiari jest złe i w czasach, kiedy leczenie w tym zespole było niedostępne, 3-letnie okresy przeżycia dotyczyły zaledwie 10% pacjentów [13]. Pacjenci zwykle umierali w konsekwencji powikłań nadciśnienia wrotnego, z nieco lepszym rokowaniem u tych, którzy mieli zakrzepicę żyły głównej dolnej w porównaniu z tymi, którzy mieli zakrzepicę żył wątrobowych [4]. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD, *American Association for the Study of the Liver Disease*) zalecają jak najszybsze włączenie leczenia przeciwkrzepliwego w momencie rozpoznania zespołu Budd-Chiari [3]. Terapię rozpoczyna się od heparyn drobnocząsteczkowych, a następnie kontynuuje leczenie za pomocą doustnych leków przeciwzakrzepowych. Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych wydaje się bezpieczniejsze niż heparyny niefrakcjonowanej z uwagi na obserwowane zwiększone ryzyko trombocytopenii przy użyciu tej drugiej [14]. Wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi powinny znajdować się w przedziale 2–3. Wystąpienie przeciwwskazań lub poważnych powikłań leczenia antykoagulacyjnego może stanowić podstawę do jego zaprzestania. Powikłania będące konsekwencją nadciśnienia wrotnego (np. wodobrzusze, żylaki przełyku, encefalopatia) są leczone zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. Zabiegi angioplastyki i protezowania żył wątrobowych rozważa się u chorych objawowych, u których badania obrazowe sugerują



Rycina 3. Przeszyjnia wewnątrzwątrobowa przetoka wrotno-systemowa w badaniu ultrasonograficznym (A) i tomografii komputerowej (B) — białe strzałki

możliwość takiej interwencji (odcinkowe zwężenie lub zakrzepica). Wyniki leczenia angioplastyką i protezowaniem w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie są bardzo dobre [15]. Z uwagi na ryzyko powikłań związanych z zabiegiem wciąż pozostaje sprawą kontrowersyjną, czy zabiegi angioplastyki i protezowania powinno się wykonywać u pacjentów bezobjawowych.

Jeżeli leczenie przeciwkrzepliwie nie przynosi poprawy, przeprowadzenie zabiegu angioplastyki nie jest możliwe, a u pacjenta utrzymują się objawy kliniczne, należy rozważyć wykonanie przeszzyjnej wewnątrzwątrobowej przetoki wrotno-systemowej (TIPS, *transjugular intrahepatic porto-systemic shunt*) (ryc. 3). Zabieg ten można wykonać u pacjentów, którzy mają drożną żyłę wrotną. U niektórych chorych z zespołem Budd-Chiari dochodzi wtórnie do zakrzepicy żyły wrotnej, co znacznie pogarsza rokowanie [16] i w większości przypadków uniemożliwia wykonanie zabiegu TIPS. Zabieg ten u pacjentów z zespołem Budd-Chiari jest bardzo trudny i wykonuje się go tylko w nielicznych ośrodkach na świecie [17, 18]; TIPS daje bardzo dobre wyniki, szczególnie przy zastosowaniu nowoczesnych, powlekanych stentów, w których (w odróżnieniu od tradycyjnych) zdecydowanie rzadziej dochodzi do powikłań zakrzepowych [18, 19]. Zespołenia wykonywane metodą chirurgiczną jako metody leczenia w zespole Budd-Chiari należy już raczej traktować jako zabiegi historyczne. W przeszłości stosowano, z podobnymi wynikami, zespołenia portokawalne, mezokawalne oraz mezoatrialne [20, 21]. W chwili obecnej zabiegi te są wykonywane u pacjentów z zespołem Budd-Chiari bardzo rzadko i najczęściej nie wymienia się ich w powszechnie przyjętych algorytmach postępowania.



Rycina 4. Schemat progresywnej strategii leczenia w zespole Budd-Chiari

Przeszczepienie wątroby jest zarezerwowane dla pacjentów, u których leczenie przeciwkrzepliwe, angioplastyka i leczenie metodą TIPS są nieskuteczne oraz u chorych, u których schorzenie manifestuje się w postaci piorunującej niewydolności wątroby. Rokowanie po przeszczepieniu jest dobre. Wyniki badań amerykańskich, obejmujących grupę 510 pacjentów poddanych temu zabiegowi w latach 1987–2006 wykazały, że 3-letnie okresy przeżycia dotyczyły 65% chorych leczonych przed 26 lutym 2002 i około 80% pacjentów leczonych po tym dniu [22]. Jest

to data formalnego wprowadzenia skali *Model of End Stage Liver Disease* (MELD) służącej do alokacji narządów na liście osób oczekujących na przeszczepienie w Stanach Zjednoczonych. Jak widać, zastosowanie MELD w ewidentny sposób poprawiło rokowanie w tej jednostce chorobowej (pozostając bez wpływu na rokowanie w marskości o podłożu alkoholowym czy wtórnej do infekcji wirusem C) [22]. Najnowsza analiza Europejskiego Rejestru Transplantacji Wątroby (*European Liver Transplant Registry*, <http://www.eltr.org/>) uwzględniająca 681 transplantacji w zespole Budd-Chiari wykonanych w Europie w latach 1988–2009 wykazała 5-letnie okresy przeżycia u około 70% pacjentów.

Działanie w wyżej wymienionej kolejności to znaczy: leczenie przeciwkrzepliwe, angioplastyka/protezowanie żył wątrobowych, TIPS i transplantacja określa się obecnie jako progresywną strategię leczenia (ryc. 4.) [2]. Jej zastosowanie prowadzi do 5-letnich okresów przeżycia u około 90% pacjentów. Rokowanie w zespole Budd-Chiari uległo zatem w okresie ostatniej dekady istotnej poprawie i obecnie w głównej mierze jest uzależnione od przebiegu i leczenia choroby pierwotnej (np. zespołu mielodysplastycznego).

Piśmiennictwo

1. Janssen H.L., Garcia-Pagan J.C., Elias E. i wsp. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J. Hepatol.* 2003; 38: 364–371.
2. Valla D.C. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Gut* 2008; 57: 1469–1478.
3. DeLeve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729–1764.
4. Okuda K. Inferior vena cava thrombosis at its hepatic portion (obliterative hepatocavopathy). *Semin. Liver Dis.* 2002; 22: 15–26.
5. Deltenre P., Denninger M.H., Hillaire S. i wsp. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2001; 48: 264–268.
6. Valla D., Hadengue A., el Younsi M. i wsp. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997; 25: 814–819.
7. Dilawari J.B., Bamberg P., Chawla Y. i wsp. Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 21–36.
8. Hadengue A., Poliquin M., Vilgrain V. i wsp. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994; 106: 1042–1047.
9. Tanaka M., Wanless I.R. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology* 1998; 27: 488–496.
10. Cazals-Hatem D., Vilgrain V., Genin P. i wsp. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology* 2003; 37: 510–519.
11. Miller W.J., Federle M.P., Straub W.H. i wsp. Budd-Chiari syndrome: imaging with pathologic correlation. *Abdom. Imaging* 1993; 18: 329–335.
12. Vilgrain V., Lewin M., Vons C. i wsp. Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features. *Radiology* 1999; 210: 443–450.
13. Tavill A.S., Wood E.J., Krel L., Davis P.L. The Budd-Chiari syndrome: correlation between hepatic scintigraphy and the clinical, radiological, and pathological findings in nineteen cases of hepatic venous outflow obstruction. *Gastroenterology* 1975; 68: 509–518.
14. Plessier A., Sibert A., Consigny Y. i wsp. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006; 44: 1308–1316.
15. Fisher N.C., McCafferty I., Dolapci M. i wsp. Managing Budd-Chiari syndrome: a retrospective review of percutaneous hepatic vein angioplasty and surgical shunting. *Gut* 1999; 44: 568–574.

16. Mahmoud A.E., Helmy A.S., Billingham L., Elias E. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 9: 485–489.
17. Mancuso A., Fung K., Mela M. i wsp. TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J. Hepatol.* 2003; 38: 751–754.
18. Hernandez-Guerra M., Turnes J., Rubinstein P. i wsp. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 1197–1202.
19. Garcia-Pagan J.C., Heydtmann M., Raffa S. i wsp. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostics factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008; 135: 808–815.
20. Panis Y., Belghiti J., Valla D. i wsp. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994; 115: 276–281.
21. Hemming A.W., Langer B., Greig P.T. i wsp. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am. J. Surg.* 1996; 171: 176–180.
22. Segev D.L., Nguyen G.C., Locke J.E. i wsp. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl.* 2007; 13: 1285–1294.